

# Sublingual ductal system as an antigen-incorporating and processing site in sublingual immunotherapy

著者	白石 大祐
号	37
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第602号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/59871">http://hdl.handle.net/10097/59871</a>

氏 名 (本籍) : 白 石 大 祐

学 位 の 種 類 : 博 士 ( 歯 学 )      学 位 記 番 号 : 歯 博 第 6 0 2 号

学 位 授 与 年 月 日 : 平 成 2 4 年 3 月 2 7 日      学 位 授 与 の 要 件 : 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 ・ 専 攻 : 東 北 大 学 大 学 院 歯 学 研 究 科 (博 士 課 程)      歯 科 学 専 攻

学 位 論 文 題 目 : Sublingual ductal system as an antigen-incorporating and processing site in sublingual immunotherapy (舌下免疫療法において舌下部唾液腺導管系は抗原の取り込みと処理に関わる組織である)

論 文 審 査 委 員 : (主 査) 教 授 島 内 英 俊  
教授 菅 原 俊 二      教授 笹 野 高 嗣

## 論 文 内 容 要 旨

【目的】花粉症の治療として注射法による減感作療法が用いられており、60－80%と高い有効率を示している。最近、これに匹敵した治療成績で花粉症の治療に改善を期待できる「舌下免疫療法」という新しい治療法がヨーロッパで臨床に応用されてきている。最近の報告では、抗原の取り込みに舌下粘膜下の抗原提示細胞である樹状細胞 (DC) やランゲルハンス細胞 (LC) が関与することが示唆されているが、抗原の取り込みから処理までを経時的に追跡した研究はこれまでになく、数多くある樹状細胞系の細胞のうち、どの細胞が抗原の取り込みを行っているかという証明はなされていない。これらの背景から、本研究では舌下組織での抗原取り込み機構と抗原処理に関与する細胞について、特に抗原の局在に着目して免疫組織学的に解明することを目的とした。【材料と方法】マウスに Ovalbumin (OVA)、蛍光ラテックスビーズおよび色素標識大腸菌を舌下投与し、免疫染色と蛍光染色による抗原の局在と、腸管 M 細胞に反応する UEA-1 と抗 GP2 抗体を用いて抗原取り込み細胞の特徴を解析した。また、抗 MHC class II, CD11c, CD207, および抗 B220 抗体による免疫染色を行い抗原提示細胞の局在を解析した。【結果】OVA を舌下粘膜に投与したマウスの舌下組織では、粘膜下固有層に OVA の陽性反応が見られ、経時的に染色強度が減弱したものの、特に唾液腺導管に抗原の強陽性反応が見られた。また、抗原の蓄積する細胞は UEA-1 や抗 GP2 抗体に陽性であり、M 細胞様細胞による抗原の取り込みが示唆された。粒子状抗原であるラテックスビーズも唾液腺導管を通過し、粘膜下固有層への抗原の蓄積が見られた。唾液腺導管周囲の粘膜固有層において、抗 MHC Class II 抗体陽性細胞が多数見られ、それらの細胞の一部は DC マーカー (抗 CD11c 抗体, 抗 B220 抗体) と LC マーカー (抗 CD207 抗体) にも陽性反応を示した。さらに、色素標識大腸菌を抗原に用いた結果、唾液腺導管細胞に蛍光発色像が見られ、それらの細胞は UEA-1 陽性であり、同細胞に近接して MHC class II や CD207 陽性細胞が局在していることが明らかになった。【結論および考察】OVA の染色強度が経時的に減弱し

たことから、舌下粘膜組織において抗原処理機能が働いていることが示唆された。また、唾液腺導管に抗原が集積し、その細胞が M 細胞のマーカーに陽性反応を示したことから、唾液腺導管を構成する細胞が M 細胞様の細胞で抗原の取り込みに関与することが示唆された。さらに、導管周囲の抗原処理に関わる細胞は、抗原を取り込んだ唾液腺導管に存在する M 細胞様細胞に近接するように局在することが示唆され、唾液腺導管系は抗原の取り込みから周囲の DC や LC への抗原の受け渡しをと処理を担うことが示唆された。

## 審 査 結 果 要 旨

近年、舌下免疫療法が、注射法に代わる花粉症の減感作療法として注目を浴びており、ヨーロッパでの臨床応用が始まっている。舌下免疫療法のメカニズムとして、舌下粘膜直下に存在する樹状細胞 (dendritic cell; DC) やランゲルハンス細胞 (Langerhans cell; LC) の抗原取り込みによる関与が示唆されている。しかしながら、舌下組織における抗原の取り込みから処理までを経時的に調べた研究はこれまでになく、DC 系に属する細胞のうちいかなるものが同組織における抗原取り込みを主に担うのかは未だ明らかではない。本研究はそれを明らかにするために、舌下組織における抗原取り込み機構とその処理に関与する細胞を、特に抗原の局在に着目して、免疫組織学的に調べたものである。

本研究においては、マウスに抗原として ovalbumin (OVA)、蛍光ラテックスビーズおよび色素標識大腸菌を舌下投与し、抗原の局在を免疫染色ならびに蛍光染色により解析するとともに、抗原取り込み細胞の特徴とその局在を免疫染色で調べた。その結果、OVA をマウス舌下に投与すると経時的に染色強度が減弱するが、まず唾液腺導管に抗原強陽性反応があり、その後粘膜固有層に OVA 陽性反応がみられた。また抗原の蓄積した細胞が UEA-1 や抗 GP2 陽性であることから、M 細胞様細胞による取り込みが示唆された。粒子状のラテックスビーズも唾液腺導管通過後に、粘膜固有層に抗原が蓄積した。唾液腺導管周囲の粘膜固有層においては MHC Class II 抗体陽性細胞が多数みられ、DC および LC マーカーを一部の細胞が発現していた。さらに色素標識大腸菌を抗原として用いた検討では、UEA-1 陽性の唾液腺導管細胞に蛍光発色がみられ、近接して MHC Class II および CD207 陽性細胞が存在することが明らかとなった。これらの結果から、舌下粘膜組織における抗原処理機能の発動が強く示唆された。唾液腺導管を構成する細胞のうち M 細胞様のものが抗原取り込みに関与していることと、導管周囲では M 細胞様の細胞に抗原処理に関わる細胞が局在していることから、唾液腺導管系は抗原取り込みから、周囲の DC や LC への受け渡しとその処理までを担う組織である可能性を示した。

以上述べてきたとおり、本研究論文はこれまで明らかにならなかった舌下免疫療法における抗原の取り込みから処理の過程の一端を示したものであり、その知見は新規性に富むものである。さらに本研究の成果は免疫組織としての口腔の可能性を示唆するものであり、将来新たな免疫治療法にも繋がると考えられる。よって本審査委員会は博士 (歯学) の学位に相応しいものと判断する。